

日本人常染色体優性網膜色素変性症におけるペリフェリン/RDS遺伝子異常の検索

著者	鬼川 栄美
学位授与機関	Tohoku University
URL	http://hdl.handle.net/10097/54659

博士論文

日本人常染色体優性網膜色素変性症における
ペリフェリン／RDS遺伝子異常の検索

東北大学医学部眼科学教室

鬼 川 栄 美

要旨

博士論文

日本人常染色体優性網膜色素変性症における ペリフェリン/RDS遺伝子異常の検索

東北大学医学部眼科学教室

鬼川 栄美

要旨

日本人の常染色体優性網膜色素変性症患者42家系42例を対象にペリフェリン/RDS遺伝子の異常の有無について検索した。遺伝子診断スクリーニングには銀染色を用いたnon-radioisotopic SSCP法を採用した。その結果、42例中1例で突然変異によると思われる異常なDNAバンドが検出された。この症例の家系では網膜色素変性症の所見を示す者はすべて同様に異常なDNAバンドと正常なDNAバンドからなる heterozygous patternを示したが、同一家系の健常者は正常なDNAバンドのみを示した。塩基配列を決定した結果、コドン244がAACからAAAに点突然変異していることが判明した。この変異によってアミノ酸配列ではアスパラギンからリジンに変異することが明らかになった。この部位の突然変異による網膜色素変性症は本症例が初めての報告である。この遺伝子異常によって引き起こされる表現型すなわち臨床像の特徴は若年からの典型的な網膜色素変性症に、30代後半からbull's-eye maculopathyを伴うことである。網膜電図では錐体、杆体とも若年より障害されているが、杆体の方がより早く重篤な障害を受けることがわかった。従来報告されているペリフェリン/RDS遺伝子の突然変異の例では錐体、杆体のどちらか一方が主に障害されている。bull's-eye maculopathyを生じ、錐体、杆体両方が障害される例は本症例がはじめてであり、ペリフェリン/RDSの視細胞中での機能を考える上で興味深い変異であると思われた。

緒言

網膜色素変性症は夜盲、視野の欠損、網膜電図 (electroretinogram; ERG) の反応消失、骨小体様と呼ばれる特有の黒色素沈着を伴った網膜の変性を起こす遺伝性疾患である。網膜色素変性症は日本では3400~8000人に一人の割合で存在すると¹報告されており、日本でも成人の失明の大きな原因のひとつとなっている。本疾患は常染色体優性 (autosomal dominant retinitis pigmentosa; ADRP)、常染色体劣性 (autosomal recessive retinitis pigmentosa; ARRP)、X染色体劣性 (X-linked retinitis pigmentosa) の3つの遺伝形式を持つ。近年の分子遺伝学的手法の発達によってADRPを引き起こす遺伝子の同定が急速に進んでいる。欧米ではADRPの約20-30%がロドプシン遺伝子の突然変異によると報告されており²、さらにペリフェリン/RDS遺伝子^{3,4}、第8染色体上の遺伝子座の異常⁵がADRPを引き起こす事も知られている。ペリフェリン/RDSは346個のアミノ酸からなる39Kdの蛋白質で視細胞外節の円板辺縁に局在する^{6,7}。ペリフェリン/RDS遺伝子の塩基配列はすでに決定されているものの⁸、その機能は不明である。ペリフェリン/RDS遺伝子の突然変異によって引き起こされる異常は動物では rds (retinal degeneration slow) マウスが知られる他⁹、ヒトではADRPの存在が1991年Farrarら³、Kajiwaraら⁴によって初めて報告された。その後続いた報告によって^{10,11,12}、ペリフェリン/RDS遺伝子の異常はその変異部位によってさまざまな臨床所見を生ずることがあきらかになってきた。ペリフェリン/RDSが視細胞中でどのような役割を果たしているのか知ることは視細胞の代謝を知るうえで興味深く、同時に網膜色素変性症における網膜変性の過程を理解するうえで重要である。これまでの報告はすべて欧米のADRP患者についてなされきており日本人についての報告はみられない。そこで今回の研究では日本人のADRP患者においてペリフェリン/RDS遺伝子異常の存在を明らかにすることを目的として、

日本人のADRP患者を対象としたペリフェリン/RDS遺伝子のスクリーニングを行った。スクリーニングには臨床の場で安全に施行できる方法としてnon-radioisotopic SSCP法^{13 14 15}を採用した。その結果、42家系中1家系に従来報告されていないコドン244に突然変異をもつ家系を発見した。ここにその遺伝子異常とそれによって引き起こされる表現型の特徴をまとめて報告する。

方法

1) 対象

日本人のADRP患者42家系42症例を対象とした。Nakazawaらの方法によって¹⁶各患者の末梢血10-20mlから白血球を分離し、proteinase K処理、フェノール抽出、エタノール沈澱により遺伝子DNAを調整した。

2) ポリメラーゼ連鎖反応(polymerase chain reaction;PCR)法によるペリフェリン/RDS遺伝子の増幅

ペリフェリン遺伝子の3つのエクソンを300bp以下の7つのDNA断片として増幅した。エクソン1は4つ、エクソン2は2つのDNA断片として両端を重複させてその全長を増幅した。エクソン3については停止コドンまでの翻訳領域すべてを286bpのDNA断片とした(図1)。DNA増幅に用いた各プライマーの塩基配列を表1に示した。エクソン1には表中の1から4、エクソン2には5・6、エクソン3には7のプライマーを用いた。約100ngの遺伝子DNAをプライマー25pmol、各デオキシヌクレオチド3リン酸200 μ M、1.5mM MgCl₂、Taqポリメラーゼ

(Promega.USA)1.25unit、Perfect Match Enhancer[®]0.5unitをPCR緩衝液(67mM Tris-HCl,pH8.8,16mM ammonium sulfate,10mM mercaptoethanol)を含む50 μ lの反応液中で増幅した。PCR反応はCetus社製Thermal Cyclerにて94°C1分、60/55°C2分、72°C2分の温度設定で30サイクル行った。PCR産物は反応後1.5%アガロースゲルにて

電気泳動を行い、紫外線照射によって単一のバンドであることを確認した。

3) non-radioisotopic SSCP法による遺伝子診断スクリーニング
PCRにて増幅されたDNA溶液2 μ lに等量の95%ホルムアミド溶液を加え、95°Cで5分間熱変性を行った。各DNA試料は、熱変性後10%グリセロールを含む8%アクリルアミドゲル(40cm×40cm×0.4mm)にて、1×TBE緩衝液中で室温、20Wで7時間電気泳動を行った。電気泳動後、Bio Rad社製銀染色キットを用いてゲルを銀染色し、DNAバンドを観察した。ゲルは写真撮影後風乾させ保存した。

4) DNA塩基配列の決定

SSCP法によって異常が検出されたDNA断片および他のDNA断片について塩基配列を決定した。PCR産物は1.5%アガロースゲルで電気泳動し、目的とするDNAバンドを切出して精製した。このDNAをプラスミドベクターpBluescript、pGEMないしpUC18に挿入し、E.Coli XL1 BlueまたはJM109に形質導入してサブクローニングを行った。SSCP法にて異常の検出されたDNA断片および他のDNA断片について最低6個のクローンを選択し塩基配列を決定した。決定には、A.L.F.オートシーケンサー(Pharmacia)を用い、蛍光プライマーを用いたdideoxy chain termination methodを行った。なおDNA塩基配列の決定にさいして用いたPCR産物は、PCR反応中に発生した異常DNAとの混同を避けるために、SSCP法に使用したDNAとは別にあらたにPCR反応を行ったものである。

5) 遺伝子異常と表現型の関連

SSCP法で異常の認められた患者の家系についてその表現型の特徴を明らかにするために以下の臨床検査を行った。矯正視力の測定、Goldmann視野計による動的視野測定、眼底検査、蛍光眼底造影の撮影、網膜電図(electroretinogram;ERG)の測定である。ERGは錐体系を反映

する明順応下での赤色閃光による photopic red ERG、赤色光の30Hz flicker ERG、杆体系を反映する暗順応下での青色光による scotopic ERG、錐体、杆体両者を反映する暗順応下での白色光による white flash ERG を施行した。

結果

1) 遺伝子診断スクリーニングおよびDNA塩基配列

エクソン2の3'側にあたるDNA断片(表1のNo.5)で、42例中1例に突然変異をもつDNAによると思われる異常なバンドが認められた(図2レーン5)。この症例では正常なDNAによるバンドと異常をもつ対立遺伝子によるバンドからなるheterozygous patternを示している。この症例の家系(図3)についてさらに検索を進めたところ、網膜色素変性症を発症しているメンバーはすべて発端者と同様の異常なバンドを示し、症状の認められないメンバーは正常のバンドのみを示した

(図4)。このようにSSCPの結果と臨床症状は完全に一致しておりエクソン2のDNA異常によりこの家系の網膜色素変性症が生じていることが強く疑われた。次に異常を示した複数の患者について、このDNA断片の塩基配列を決定した。その結果選択したクローンのうち半数でコドン244がAACからAAAに変異していた(図5)。この変異によりアミノ酸配列ではアスパラギンからリジンに置換する。この患者についてエクソン1、エクソン2の5'側、およびエクソン3の翻訳領域の塩基配列を決定したが、他に異常は認められなかった。また、正常者28名についてSSCP法によるスクリーニングを行ったが、同様な異常バンドは認められなかった。

2) 遺伝子異常と表現型の関連

この遺伝子異常によって引き起こされる臨床像の特徴をまとめると以下のようなになる。夜盲の自覚は大部分が10~20代である。本家系でもつ

とも若い9才の男児（図3のⅣ-1）に夜盲の訴えはないが、網膜周辺部はすでに粗造な外観を示している。図3のⅢ-6の23才の女性ではわずかに夜盲の自覚はあるものの、視力は両眼1.0と良好である。眼底は後極部は正常だが、周辺部の一部に骨小体様の黒色色素を認める（図6-a）。蛍光眼底造影では網膜周辺部に色素上皮の変性による斑紋状の背景蛍光の増強と色素塊によって蛍光が遮断された陰影が見られる（図6-b）。図3のⅡ-9の55才の女性の眼底には周辺部に瀰漫性の色素変性と、黄斑部に中心窩を囲むように黄色斑が認められる（図7-a）。蛍光眼底造影では黄斑部に境界鮮明なリング状の過蛍光像を呈し（図7-b）、典型的なbull's-eye maculopathyの所見を示している。この症例の矯正視力は右0.5、左0.1に低下しており、視野は中心20°以内と耳側の一部を残して欠損している。発端者である図3のⅡ-5の66才男性では眼底の変性はさらに進行し、後極部におよぶ骨小体様色素の出現、網膜血管の狭細化、視神経の蠟様萎縮と進行した網膜色素変性症の典型的な所見を示すのに加えて、黄斑部にはbull's-eye maculopathyから進行したと思われる円形の網脈絡膜萎縮が見られる（図8-a）。蛍光眼底造影では網膜全体に色素上皮変性による過蛍光が認められ、強い萎縮のために脈絡膜血管の蛍光充溢像を見ることができる（図8-b）。この男性の矯正視力は右0.4、左光覚弁で、視野は中心10°以内を残すのみである。このように本家系では30代前半までは矯正視力は0.9以上で良好であるが、30代後半からの眼底の変化に伴って視力は徐々に低下していく。眼底像では典型的な網膜色素変性症の所見、すなわち網膜周辺部の骨小体様の黒色色素に加えて、30代後半より特徴的なbull's-eye maculopathyが出現する。次に各年代のERGを図9に示す。20代以上の年齢ではすべてのERGの反応が消失している。これに対して最年少の9才男児では、杆体の機能を示すscotopic ERGと錐体、杆体両者の機能を反映するwhite flash ERGの反応は消失しているが、錐体系を反映するphotopic red ERG、30Hz

flicker ERGでは減弱した反応が認められる。眼底所見と同様、錐体、杆体両方に機能障害が認められるものの、杆体系のほうがより早期から重篤に障害されることがわかる。

考察

non-radioisotopic SSCP法を用いて、ペリフェリン/RDS遺伝子にコドン244(アスパラギン→リジン)の点突然変異を持つADRPの一家系を発見した。この家系内では点突然変異の存在と網膜色素変性症の発症は完全に一致しており、しかも正常者ではこのような変異は認められなかったことから、コドン244の変異によってこの家系の特徴ある病像が生じているといえる。

本家系の臨床的な特徴は2つの要素に分けられる。ひとつは10～20代からの夜盲の自覚と網膜周辺部の典型的な網膜色素変性症の所見で、早期から杆体系の強い障害が認められることである。もうひとつは30代後半からのbull's-eye maculopathyの出現で、錐体系の障害を示す。ERGでもまだ視力の良好な若年ですでに杆体ERG、錐体ERGは共に反応が消失しているが、9歳男児ではかろうじて錐体ERGに反応が認められる。このようにこの家系のADRPでは杆体、錐体両方が障害され、杆体系がより早期より重篤な障害を受けることがわかる。以上の所見を総合すると、本家系の病像は臨床的にはrod-cone dystrophyに分類される。

現在までに報告されているペリフェリン/RDS遺伝子の突然変異による網膜変性の病像を表2にまとめた。典型的な網膜色素変性症^{34 17 18}と白点状網膜炎¹⁰の病変は主に網膜動静脈の周辺部に出現し、黄斑部を含む後極部は早期には維持される。これらは杆体系が主に障害される疾患である。中心窩蝶形色素ジストロフィー¹²、卵黄様黄斑ジストロフィーを含む黄斑ジストロフィー¹¹のような黄斑部に病変が存在する疾患では錐体系が主に障害され、杆体系の機能は保たれる。このように従来の報

告はいずれも杆体または錐体のどちらか一方が主に障害される病像を呈している。両者が若年より強く障害される例は、本家系が初めてと思われる。

網膜色素変性症では黄斑部の病変を伴うものもあり、bull's-eye maculopathyは約40%で出現すると報告されている¹⁹。bull's eye-maculopathyは、検眼鏡的には黄斑部に色素上皮の萎縮による黄色斑が中心窩を囲むような形で認められる病像で、蛍光眼底造影では色素上皮の萎縮部分が境界鮮明なリング状の過蛍光像を示す。bull's eye-maculopathyはクロロキン網膜症や、錐体ジストロフィー、スターガルト病などの遺伝性疾患においても生ずるが、その原因は不明である。本家系ではコドン244の突然変異によってbull's-eye maculopathyが生じていると考えられ、ペリフェリン/RDS遺伝子がbull's-eye maculopathyの原因のひとつとなることが初めて示された。

ペリフェリン/RDS遺伝子はヒトでは第6染色体の短腕に存在し、その塩基配列も決定されている。ペリフェリン/RDSは錐体、杆体の外節中の円板辺縁に存在することが免疫組織学的に明らかにされている。円板辺縁に存在して円板の形を維持する機能をもつと推定されているが、機能はいまだに不明である^{9, 20, 21}。

図10に現在までに発見されているペリフェリン/RDS遺伝子の突然変異の位置を示した。突然変異の位置によって眼底病変は大きく異なっているが、両者の間に一定の関係は見いだされていない。今回突然変異の発見されたコドン244はラット、マウス、ウシ、ヒトに共通して保存されているアミノ酸で、他のほとんどのペリフェリン/RDS遺伝子の変異部位と同様に外節円板のextracellular siteに位置している。ヒトのペリフェリン/RDSは53番目と229番目のアミノ酸にglycosylation siteを持つと推定されているが、コドン244はこれらの位置からは離れており、glycosylationには関与しないと思われる。正常のペリフェリン/RDSと

Asn 244 Lysの変異をもつペリフェリン/RDSについて蛋白質の2次構造の変化の有無をGarnier Protein Structure Prediction²²に基づいて計算したところ、コドン244から250までの間の α -helixとcoil構造の組み合わせに微妙な変化をきたしていた。このためペリフェリン/RDSの機能に異常が生じて視細胞変性をひきおこしている可能性もあるが、これを証明するためにはin vitro expressionや、transgenic experimentを行なって変異体を作成し検討することが必要と思われる。

ペリフェリン/RDS遺伝子の突然変異による眼底病変は、ロドプシン遺伝子など他の遺伝子の異常によるADRPの病像に比べて極めて多彩である。この多彩さを産みだすメカニズムとしてWells¹¹らは、ペリフェリン/RDSが視細胞外節内で機能する際の他の蛋白質との相互関係が錐体と杆体で異なるのではないかと仮定し、このため突然変異の位置によって錐体と杆体に与える影響の大きさが違ってくるのではないかとしている。この仮定によれば、コドン244は錐体と杆体の双方にとって機能上重要な位置であるといえるかもしれない。ペリフェリン/RDSの機能を考えるうえで興味深い例であると思われる。

今回のスクリーニングにあたりnon-radioisotopic SSCP法を採用した。SSCP法は²³すぐれた感度を持つ突然変異検出法として広く普及しているが、DNAをラジオアイソトープで標識するため、検者の被曝や放射性物質の処理の問題から臨床の現場では行いにくい方法である。今回採用した銀染色を用いたSSCP法は簡便で安全な方法である。この方法の問題点は従来のSSCP法よりも感度が劣ることである。文献的には検出率は60-90%と推定されているが、条件設定によってはさらに検出率が低下することも考えられる。今回の検索で検出されなかった突然変異の存在も当然考えられるが、検出限界を考慮すれば有用な方法と思われた。

引用文献

- 1) 松永英、林月堂、網膜色素変性症の遺伝学的研究 厚生省特定疾患網膜色素変性症調査研究班 昭和51年度研究報告書. 119-125,1976
- 2) McInnes RR,Bascom RA. Retinal genetics: a nullifying effect for rhodopsin. *Nature Genet* 3;155-157,1992.
- 3) Farrar GJ,Kenna P,Jordan SA. A three-base-pair deletion in the peripherin/RDS gene in one form of retinitis pigmentosa. *Nature* 354;478-480,1991.
- 4) Kajiwar K,Harn LB,Mukai S,et al. Mutations in the human retinal degeneration slow gene in autosomal dominant retinitis pigmentosa *Nature* 354;480-483,1991.
- 5) Blanton SH,Heckenlively JR,Cottingham AW,et al. Linkage mapping of autosomal dominant retinitis pigmentosa(RP1)to the pericentric region of human chromosome 8. *Genomics* 11;857-869,1991.
- 6) Molday RS,Hicks D,Molday L. Peripherin. A rim-specific membrane protein of rod outer segment discs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28;50-61,1987.
- 7) Connell GJ,Molday RS. Molecular cloning,primary structure,and orientation of the vertebrate photoreceptor cell protein in the rod outer segment disk membrane. *Biochemistry* 29;4691-4698,1990.
- 8) Travis GH,Christerson L,Danielson PE,et al. The human retinal degeneration slow(RDS)gene: Chromosome assignment and structure of the mRNA. *Genomics* 10;733-739,1991.
- 9) Travis GH, Brennan MB, Danielson PE, et al. Identification of a photoreceptor-specific mRNA encoded by the gene responsible for retinal degeneration slow(rds). *Nature* 338;70-73, 1989.

- 10) Kajiwaru K, Sandberg MA, Berson EL, et al. A null mutation in the human peripherin/RDS gene in a family with autosomal dominant retinitis punctata albescens. *Nature Genet* 3;208-212, 1993.
- 11) Wells J, Wroblewski J, Keen J, et al. Mutation in the human retinal degeneration slow (RDS) gene can cause either retinitis pigmentosa or macular dystrophy. *Nature Genet* 3;213-218, 1993.
- 12) Nichols BE, Sheffield VC, Vandenberg K, et al. Butterfly-shaped pigment dystrophy of the fovea caused by a point mutation in codon 167 of the RDS gene. *Nature Genet* 3;202-207, 1993.
- 13) Ainsworth PJ, Surh LC, Coulter-Mackie MB. Diagnostic single strand conformational polymorphism (SSCP): a simplified non-radioisotopic method as applied to a Tay-Sachs B1 variant. *Nucl Acid Res* 19;405-406, 1991.
- 14) Dockhorn-Dworniczak B, Dworniczak B, Brommelkamp L, et al. Non-isotopic detection of single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP): a rapid and sensitive technique in diagnosis of phenylketonuria. *Nucl Acid Res* 19; 2500, 1991.
- 15) Nakazawa M, Kikawa E, Chida Y, Shiono T, Tamai M. Non-radioactive single strand conformation polymorphism (PCR-SSCP): A simplified method applied to a molecular genetic screening of retinitis pigmentosa. In: Hollyfield JG, Lavail MM, Anderson RE eds. *Retinal degeneration: Clinical and Laboratory applications*. New York: Plenum Publishing Corp.; 1993 (in press).
- 16) Nakazawa M, Kikawa-Araki E, Shiono T, Tamai M. Analysis of rhodopsin gene in patients with retinitis pigmentosa using allele-specific polymerase chain reaction. *Jpn J Ophthalmol* 35;386-393, 1991.

- 17) Farrar GJ, Kenna P, Jordan SA, et al. Autosomal dominant retinitis pigmentosa: A novel mutation at the peripherin/RDS locus in the original 6p-linked pedigree. *Genomics* 14;805-807, 1992.
- 18) Stone EM, Vandenberg SK, Kimura AE, et al. Novel mutations in the peripherin(RDS) and rhodopsin genes associated with autosomal dominant retinitis pigmentosa(ADRP). *Invest Ophthalmol Vis Sci (ARVO abstract)* 34; 1149, 1993.
- 19) Pruett RC. Retinitis pigmentosa: Clinical observations and correlations. *Trans Am Ophthalmol* 81;693-735. 1983.
- 20) Connell G, Bascom R, Molday L, et al. Photoreceptor peripherin is the normal product of the gene responsible for retinal degeneration in the rds mouse. *Neuron* 6;61-70, 1991.
- 21) Travis GH, Sutcliffe JG, Bok D. The retinal degeneration slow (rds) gene product is a photoreceptor disc membrane-associated glycoprotein. *Neuron* 6;61-70, 1991.
- 22) Garnier J., Osguthorpe D.J., et al. Analysis of the accuracy and implication of simple methods for the secondary structure of globular proteins. *J. Mol. Biol.* 120,97-120, 1978.
- 23) Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, et al. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphism using the polymerase chain reaction. *Genomics* 5;874-879, 1989.

プライマー	塩基配列 (5'→3')	増幅される長さ(bp)
1	F:CCGGACTACACTTGGCAAGC R:CACATCGCTCCTCTTTTCGGA	174
2	F:GACTGTTCTCTGAAGATTGAA R:ATAGCCAGGTACGGCTTCAG	199
3	F:TATGCCAGATGGAAGCCCTG R:TCTTCATGAAACACCTGCCA	192
4	F:AGTACTACCGGGACACAGAC R:CTGACCCCAGGACTGGAAGC	181
5	F:AAGCCCATCTCCAGCTGTCT R:GTCGTAAGTGTAGTGTGCTG	163
6	F:AGTATCAGATCACCAACAAC R:CCCAGCTGCCCAGGGCCTAC	178
7	F:TGCCTCTAAATCTCCTCTCC R:AACACTGAGAAATAGTGCAC	286

表1 PCR反応に用いたプライマー。表中のプライマーの数字は
図1のレーンの数字と一致する。

コドン	アミノ酸の変異	臨床所見
25	Trp→stop	白点状網膜炎
45	Leu→Phe	ADRP
46	Arg→stop	ADRP
68	Gly→Arg	ADRP
118/119	Cys→deletion	ADRP
126	Leu→Arg	ADRP
167	Gly→Asp	中心窩蝶形色素ジストロフィー
172	Arg→Trp	黄斑ジストロフィー
172	Arg→Glu	黄斑ジストロフィー
185	Leu→Pro	ADRP
212	Ser→Gly	ADRP
214	Cys→Ser	ADRP
216	Pro→Leu	ADRP
219	Pro→deletion	ADRP
258	Tyr→stop	黄斑ジストロフィー
266	Gly→Asp	ADRP

表2 現在までに報告されているペリフェリン/RDS遺伝子の突然変異と臨床所見。コドン25から185まではエクソン1、コドン212から266まではエクソン2に位置する。

図の説明

- 図1 ペリフェリンのエクソンの増幅に用いたDNA断片。Mのレーンはサイズマーカー(100bp ladder)を示す。
- 図2 non-radioisotopic SSCP法によるスクリーニングで異常なDNAバンドが認められた。(レーン5)
- 図3 異常が認められた症例の家系図。発端者はII-5にあたる。×印は遺伝子DNAの検索を行ったことを示す。
- 図4 家系内でのnon-radioisotopic SSCP法による検索の結果。矢印は突然変異による異常なDNAバンド、楔形は正常のDNAバンドを示す。Nは正常人である。
- 図5 A.L.F.オートシーケンサー (Pharmacia)によって決定された55才の患者(図3のII-9)の塩基配列。コドン244でAAC→AAA(Asparagine→Lysine)の点突然変異が認められる。図中の矢印は点突然変異の位置を示す。
- 図6 図3のIII-6の23才女性の臨床所見。aは眼底写真、bは蛍光眼底造影像である。
- 図7 図3のII-9の55才女性の臨床所見。
- 図8 図3のII-5の66才男性の臨床所見。
- 図9 各年代の網膜電図(electroretinogram)の結果。最上段に正常者の反応を提示した。杆体系の反応はほとんど消失、錐体系の反応も著しく減弱している。
- 図10 ペリフェリン/RDS遺伝子のモデルと現在までに報告されている突然変異の位置。●は常染色体優性網膜色素変性症(ADRP)、⊗は白点状網膜炎、▲は黄斑ジストロフィーを呈した突然変異の位置である。∞はglycosylation siteを示す。

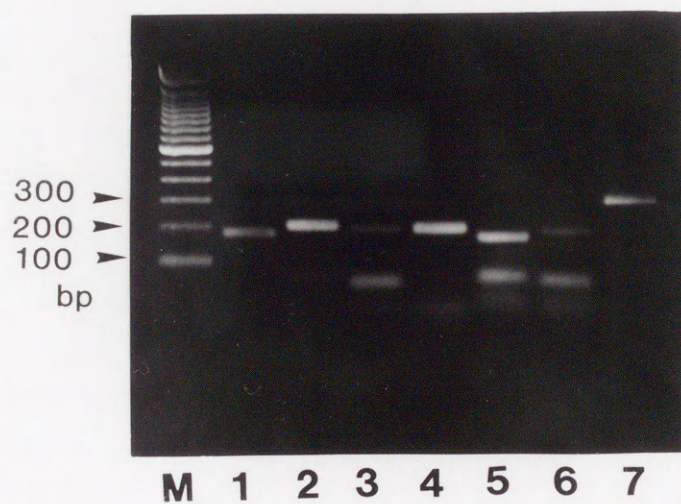


图 1

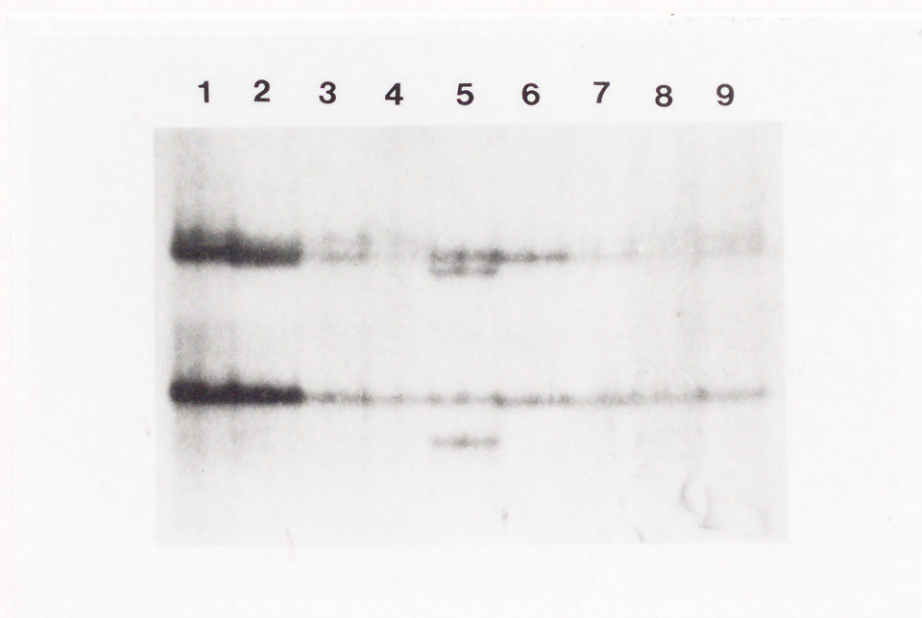


图 2

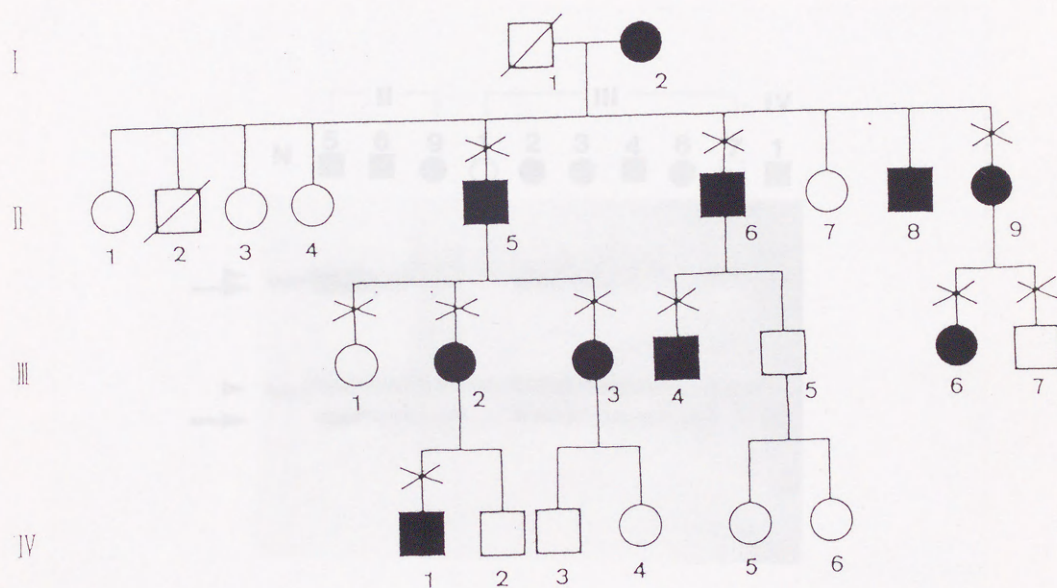


图 3

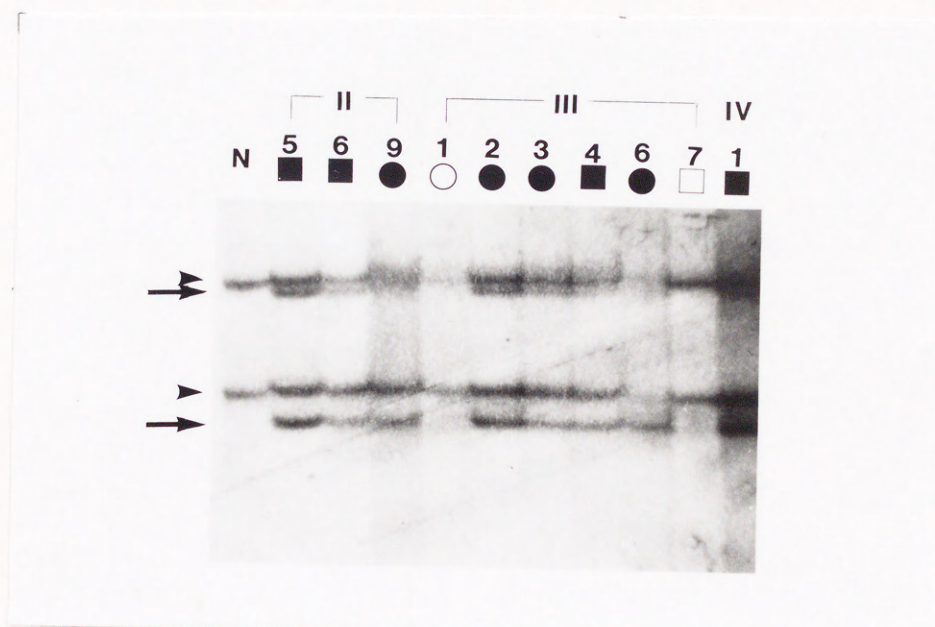


図 4

図 5

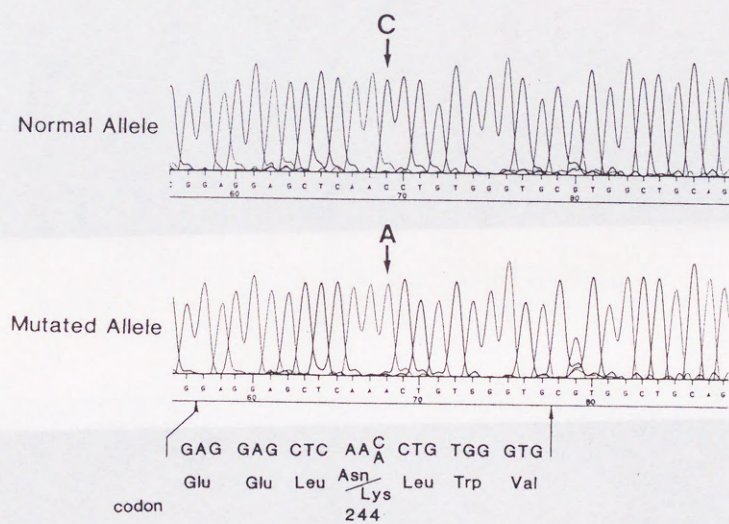
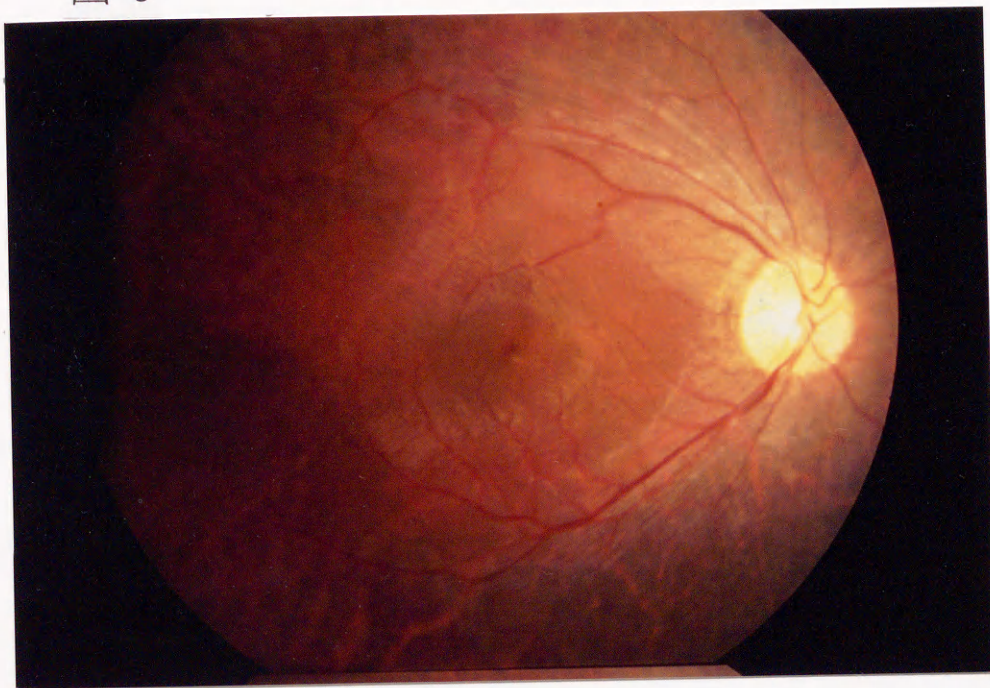


図 6

a



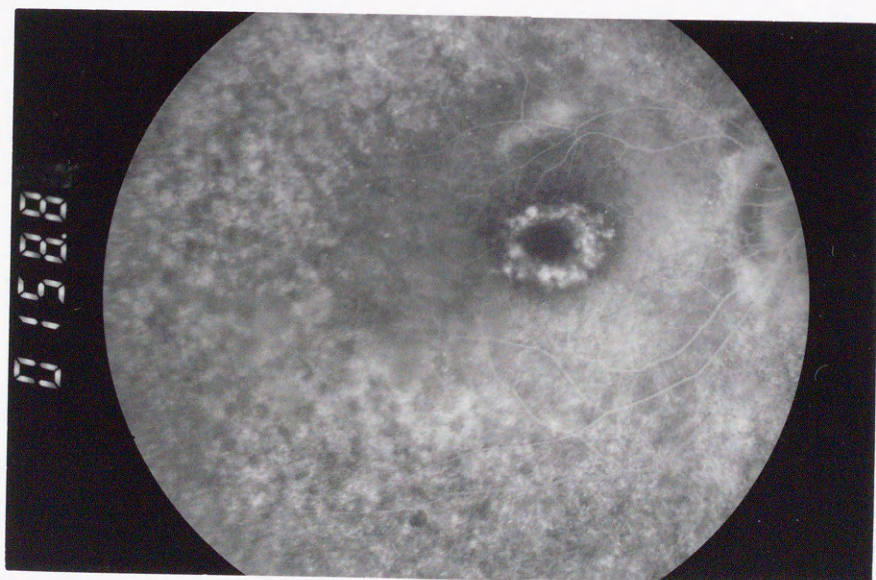
b



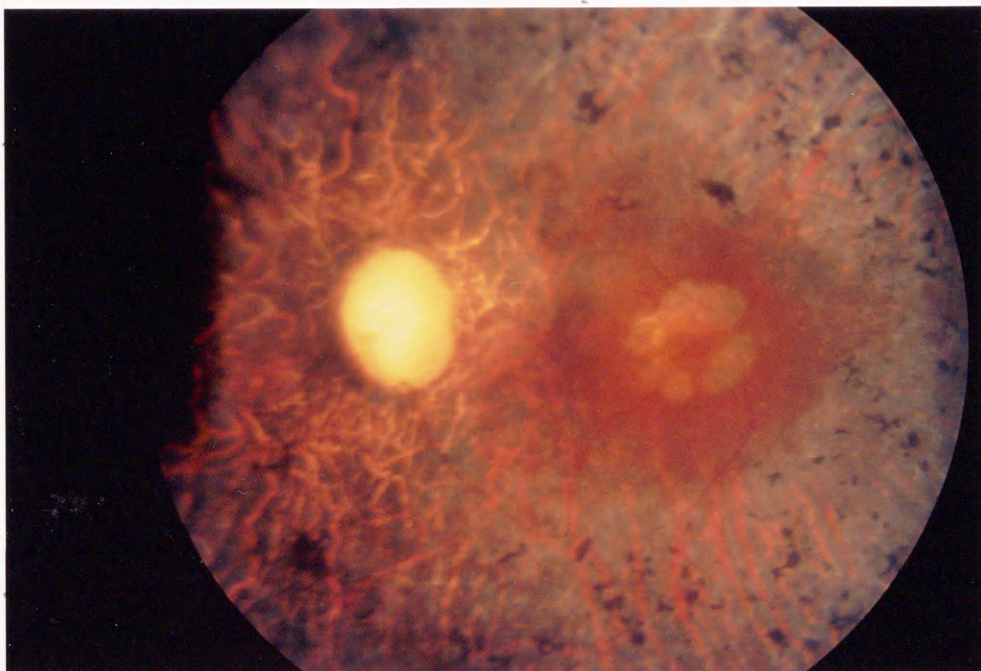
a



b



a



b



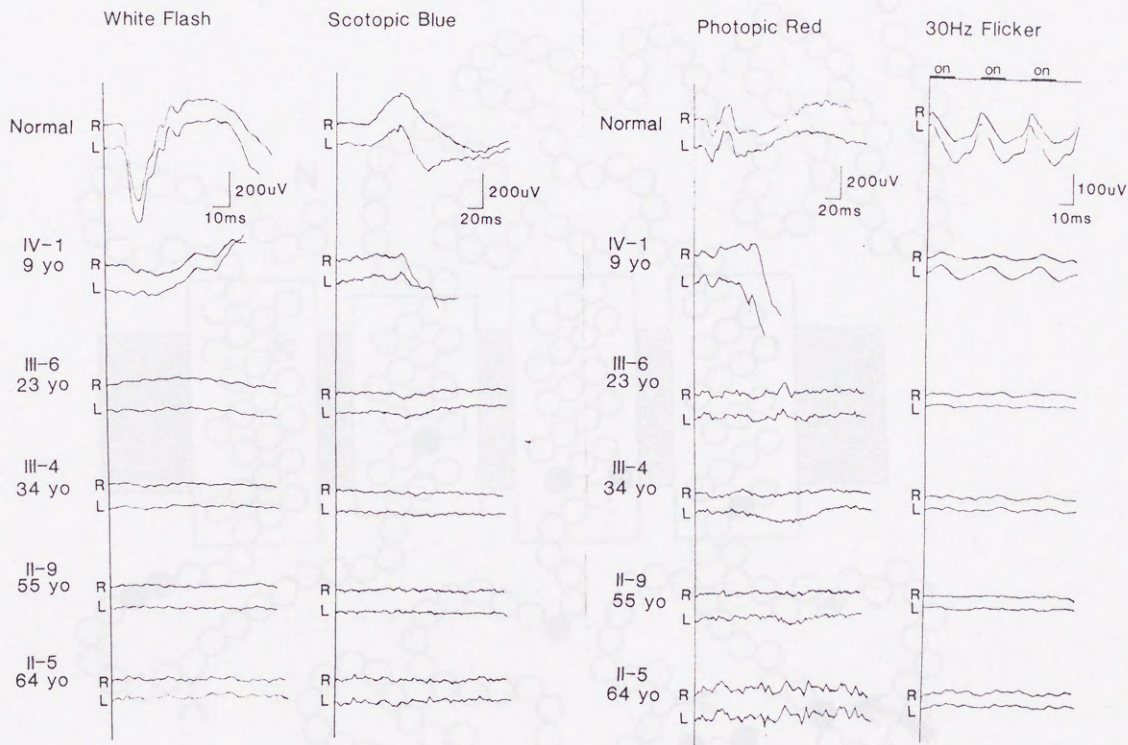
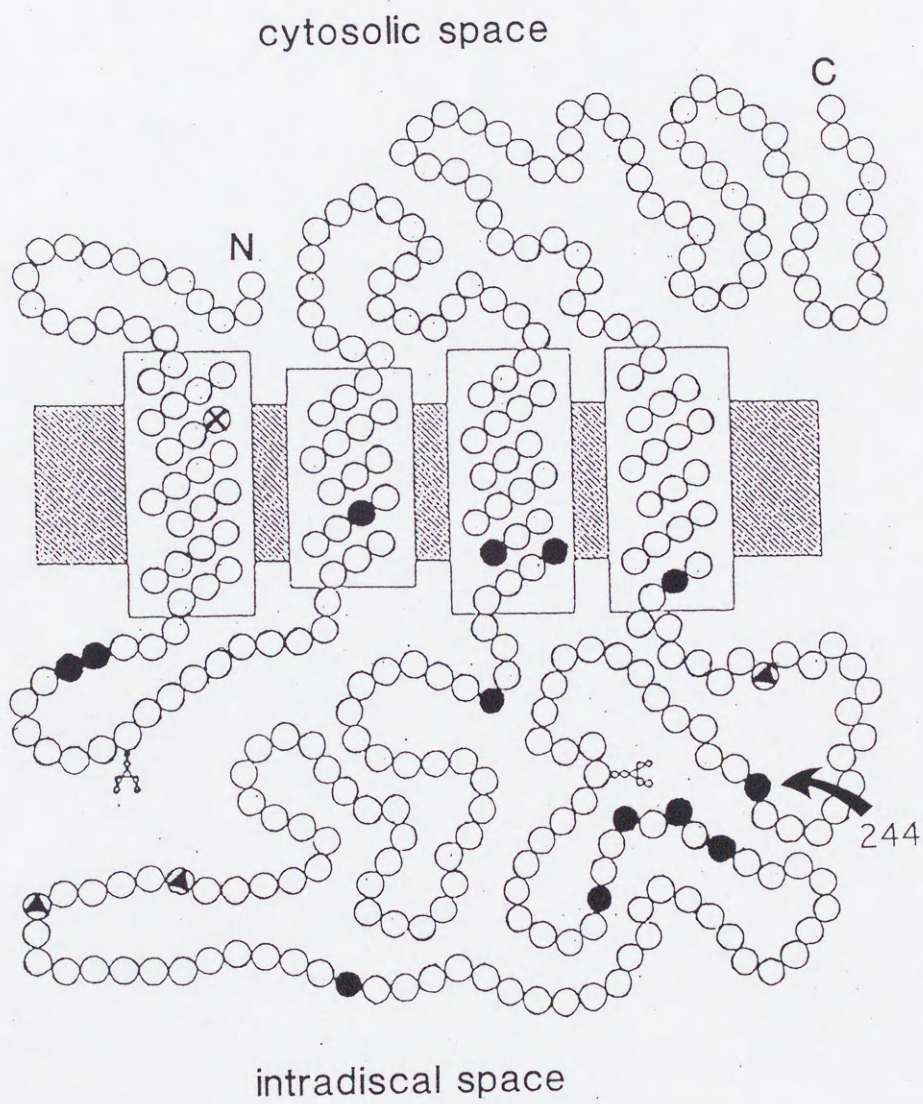
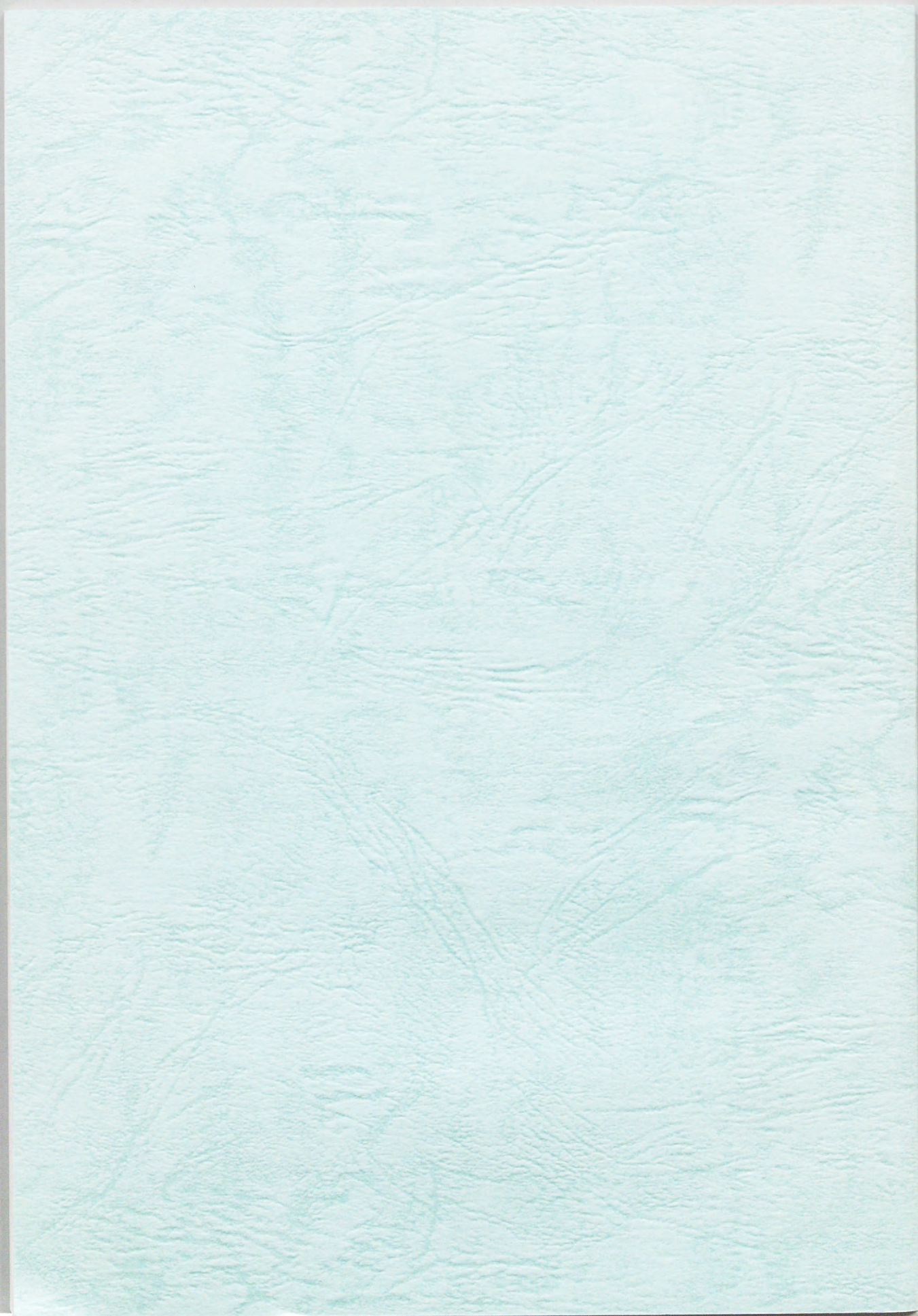
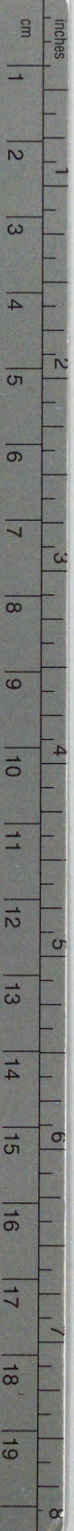


図 9







Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black

Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

